

氏 名	香西 聖子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博甲第 4751 号
学位授与の日付	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科創薬生命科学専攻 (学位規則第 5 条第 1 項該当)
学位論文の題目	術後眼内炎に対する抗菌点眼剤の効果的予防用法推定のための新規 評価法の確立及び PK-PD 解析に関する研究
論文審査委員	教授 勝 孝 准教授 合葉 哲也 准教授 須野 学 教授 檜垣 和孝

学位論文内容の要旨

近年、抗菌薬の PK-PD 理論に基づいた用法・用量の設計が推進されているが、点眼投与後の眼組織中濃度において、同様の理論が適用できるかは明らかでなく、また、様々な問題から点眼剤の用量・用法の変更は困難である。そこで、点眼剤の用法を改善するために、投与間隔に着目して検討を行うと共に、眼組織において薬効に関与する PK-PD パラメータの構築を試みた。対象疾患として、白内障術後眼内炎を選択し、予防に最適な用法の確立を目指した。

ウサギ腸球菌眼内炎モデルを用いて、ガチフロキサシン (GFLX) 点眼液の投与開始時間が効果に及ぼす影響を評価したところ、接種 6 時間以内に投与した群では、非点眼投与群と比較して有意な炎症症状の抑制効果が確認された。前房及び硝子体内生菌数は、いずれの GFLX 点眼投与群においても減少傾向が確認でき、投与開始時間が早いほど検出される生菌数が少なかった。これらのことから、接種から投与開始までの時間が短いほど、眼内の炎症及び細菌増殖を効果的に抑制できることが示された。次に、投与回数を固定した際に投与間隔が効果に及ぼす影響及びその効果に関与する PK-PD パラメータの検討を行った。まず、ウサギに 0.3% GFLX 点眼液を 50 μ L 単回点眼投与した後の眼房水中濃度推移を模擬するモデル (*in vitro* AHPK model) を構築した。このモデルに *E. faecalis* を接種後、GFLX を単回又は 0~8 時間間隔で 3 回投与し、GFLX 投与群及び非投与群の増殖曲線間面積 (ABBC) を効果の指標として算出した。3 回投与において、ABBC は 3 時間間隔をピークとした釣鐘型を示した。Cmax/MIC と ABBC は負の相関を示す傾向が認められたため、ABBC との間に正の相関を示す傾向が認められた T>MIC の連続性に着目してさらに検討を行った。眼房水中薬物濃度が最初に MIC を上回ってから最後に MIC を下回るまでの時間を *t*T>MIC、この *t*T>MIC の時間内に眼房水中濃度が MIC を下回る時間の総計として T<MIC を定義した。投与間隔 0~2 時間においては T>MIC は連続しており、ABBC と *t*T>MIC (= T>MIC) に正の相関が認められた。この回帰直線から外挿した 3~8 時間間隔の ABBC と実測値の差 (Δ ABBC) と T<MIC には有意な正の相関が確認された。そこで、ABBC を目的変数、*t*T>MIC と T<MIC を説明変数として、重回帰分析を行った結果、ABBC の投与間隔に基づく変化は、これら 2 つのパラメータによって有意に説明できること、また *t*T>MIC、T<MIC とともに統計的に有意な説明変数であることが明らかとなった。次に、本解析法が他の菌種にも適用できるか否かを、*S. aureus* を用いて検討した。投与間隔を 0.25~8 時間とし、*E. faecalis* と同様に *in vitro* AHPK model により、抗菌効果に及ぼす投与間隔の影響を検討した結果、ABBC は、投与間隔 4 時間をピークとして釣鐘型を示し、その変化は、*t*T>MIC と T<MIC を説明変数とすることにより、統計的に有意に説明できることが明らかとなった。

以上、*in vitro* AHPK model を用いることで、前房内汚染に対する GFLX 点眼液の点眼投与において、AUC/MIC が一定の条件では、投与間隔が効果に大きな影響を与えること、点眼投与後の眼房水における抗菌効果の推定には、新たに定義した *t*T>MIC 及び T<MIC が有用であることを 2 種の菌種において証明できた。本研究で得られた結果は、投与条件が制限される点眼投与による感染症治療の最適化に、有用な情報を提供するものと考えられる。

論文審査結果の要旨

予備審査（平成24年12月18日）：博士論文発表会（予備審査）での審査委員の意見は、「発表内容、質疑応答に対する回答もよく、合格と判定する。ただし、発表会での質問事項を参考にして学位（博士）論文を作成することが望ましい。」であり、このことを申請者に伝えた。

第1回審査委員会（平成25年1月31日）：提出された学位論文について、面接による口頭試問を行い、以下の点が指摘された。1）本論文で取り扱うパラメータとして、最小生育阻止濃度（MIC）だけでなく最小殺菌濃度（MBC）についても説明しておくべきである。2）第1章で記述されているスコア及び生菌数はノンパラメトリックであるため、平均値と標準誤差は意味をもたないので、統計処理を再考する必要がある。3）目次の内容をよりわかりやすくすることや図を見やすくすること、数式の算出方法の詳細な説明や表現の訂正などが必要である。

第2回審査委員会（平成25年2月12日）：最終論文は指摘通りに改訂されたことを確認した。その結果、本審査委員会は、香西聖子氏から提出された論文を学位（博士）論文として合格と判定した。